



## Nörodejeneratif Hastalıklarda Mezenkimal Kök Hücre Uygulamaları

### Application of Mesenchymal Stem Cells in Neurodegenerative Diseases

Olca Ergürhan Kiroğlu<sup>1</sup>, Fazilet Aksu<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, Adana, Turkey

#### ABSTRACT

Neurodegenerative diseases are almost incurable, debilitating, and they might be fatal, because of limited neurogenesis in nervous system, presence of inhibitory substances and inhibition of recovery due to development of glial scar. Despite many treatment strategies of neurodegenerative diseases no full cure has been achieved. The successful results for mesenchymal stem cells applications on muscles, heart and liver diseases and the application of these cells to the damaged area in particular, hypoxia, inflammation and apoptosis promise hope of using them for neurodegenerative diseases. Mesenchymal stem cells applications constitute a vascular and neuronal phenotype in Parkinson's disease, Huntington's disease, Amyotrophic lateral sclerosis and Alzheimer's disease. Stem cells release bioactive agents that lead to suppression of local immune system, reduction of free radicals, increase in angiogenesis, inhibition of fibrosis, and apoptosis. In addition, tissue stem cells, increase neuronal healing, stimulate proliferation and differentiation. These findings show that stem cells might be a hope of a cure in the treatment of neurodegenerative diseases and intensive work on this issue should continue.

**Key words:** Mesenchymal stem cells, therapy, neurodegenerative disease

#### ÖZET

Nörodejeneratif hastalıkların tedavisi oldukça güçtür ve bazen de öldürücüdür. Bunun nedeni santral sinir sisteminde nörogenesisin sınırlı olması, aktif inhibitör maddelerin bulunması ve glial skar dokusunun gelişmesi nedeniyle iyileşmenin engellenmesidir. Nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde birçok uygulama yapılmasına rağmen tam bir kür elde etmek mümkün olmamıştır. Mezenkimal kök



hücre uygulamalarının kas, kalp ve karaciğer gibi çeşitli doku hasarlarında uygulanması sonucu bu hücrelerin hasarlı bölgeye özellikle hipoksik, inflamasyonlu ve apoptotik alanlara yerleşerek dokunun rejenarasyon ve tamirini oluşturduğunun gözlenmesi nörodejeneratif hastlıkların tedavisi için de bir umut olmuştur. Parkinson hastalığı, Huntington hastalığı, Amyotrofik lateral skleroz ve Alzheimer hastalığı gibi beyin ve spinal kanalda nöron ve glial hücre kaybıyla seyreden ve tedavi olasılığı çok sınırlı olan nörodejeneratif hastalıklarda uygulanan mezenkimal kök hücreler hasarlı bölgede nöronal ve vasküler fenotip oluşturmaktadır. Uygulanan kök hücreler biyoaktif maddeler salarak lokal immün sistemin baskılanmasını, anjiogenezin artmasını, serbest radikallerin azalmasını, fibrozis ve apoptozisin inhibisyonunu sağlamaktadır. Ayrıca dokuda bulunan kök hücreler, nöronal iyileşmeyi, çoğalmayı ve farklılaşmayı uyarmaktadır. Bu bulgular nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde kök hücre uygulamalarının ciddi bir tedavi umudu olabileceğini ve bu konudaki çalışmaların yoğun bir şekilde devam etmesi gerektiğini bize göstermektedir.

**Anahtar kelimeler:** Mezenkimal kök hücre, tedavi, nörodejeneratif hastalıklar.

## Giriş

Adult kök hücrelerin, kas<sup>1,2</sup>, karaciğer<sup>3,4</sup>, kalp<sup>5,6</sup> ve vasküler yapı gibi çeşitli organların yeniden oluşumunda rolü olduğu gösterilmiştir<sup>7,8</sup>. Uygulanan erişkin mezenkimal kök hücreler (MKH) hasarlı bölgeye özellikle hipoksik, inflamasyonlu ve apoptotik alanlara yerleşerek dokunun rejenarasyon ve tamirini oluşturmaktadır. Hasarlı bölgeye yerleşen MKH'ler biyoaktif maddeler salarak lokal immün sistemin baskılanmasını, anjiogenezin artmasını, serbest radikallerin azalmasını, fibrozis ve apoptozisin inhibisyonunu sağlamakta, ayrıca dokuda bulunan kök hücreler, iyileşmeyi, çoğalmayı ve farklılaşmayı uyarmaktadır. MKH bu özelliklerinden dolayı miyokard infarktüsü<sup>9</sup>, inme<sup>10</sup>, menisküs hasarı<sup>11</sup> ve bacak iskemisi<sup>12</sup> gibi hastalık modelleri oluşturulan hayvan deneylerinde ve klinik çalışmalarda tedavi amaçlı denenmiştir. Santral sinir sistemi hastalıklarında ise kök hücre uygulamasıyla ilgili araştırmalar yakın zamanlarda yoğun bir şekilde yapılmaya başlanmıştır.

Ramon y Cajal, 1928 yılında santral sinir sistemi hücrelerinin rejenerasyon yeteneği olmadığını 'Yetişkin santral sinir sisteminde, sinir yolları sabit, sonlanmış ve hareketsizdir, Her şey ölebilir, hiçbir şey rejenere olamayabilir.' sözleriyle ortaya koymuştur<sup>13</sup>. Uzun yıllar bu görüş kabul görmüştür, urodele amphibians gibi bazı vertebralılarda santral sinir sisteminin yeniden şekillenebildiği görülmüş, kuyruk ve bacaklarının rejenere olabildiği tespit edilmiştir<sup>14,15</sup>. Ancak insanlarda santral sinir sisteminin rejenerasyonunun mümkün olmadığı veya

kapasitesinin çok sınırlı olduğu görüğu yaygın olarak inanılmaktaydı. Bu görüğu 1998 yılında Erikson ve ark. travmatize hipokampusda dentate gyrusda yeni nöronların varlığını göstererek kısmen değiştirmiştir<sup>16,17</sup>. Benzer şekilde memelilerde santral sinir sisteminde oluşturulan sınırlandırılmış hasarlarda sinir hücrelerinin rejenerasyonunun ve hasarlı bölgenin uyarılmasının belirli düzeyde olduğu gösterilmiştir<sup>18</sup>. Johansson'ın yaptığı çalışmada kemik iliğinden elde edilen kök hücrelerin hasarlı beyinde nöronal ve vasküler yapılar oluşturarak tamir sürecine yardım ettiği belirtilmiştir. Farklı bir çalışmada kemik iliğinden elde edilen hücrelerin farklı dokularda farklı hücrelere dönüşebilme yetenekleri olduğu, örneğin serebellar purkinje liflerine dönüşebildiği gösterilmiştir<sup>19,20</sup>. Sinir sisteminde hasarın oluşması ve inflamasyonun gelişmesi sonucu hücrelerin onarma potansiyellerinin belirginleştiği normal durumlarda bu rejenerasyonun olmadığı ortaya konmuştur<sup>21</sup>. Yeni oluşan sinir hücrelerinin aksonal projeksiyonla talamus gibi beynin uzak bölgelerine ve spinal kord bölgesine yerleştiği belirlenmiştir<sup>18,22</sup>. Nitekim kadavralarda yapılan çalışmalarda farklı cinsiyete ait kemik iliği hücreleri verilmiş hücrelerin farklı organlara yerleştiği, örneğin serebellar purkinje hücrelerinde donor kaynaklı nukleus tespit edilmiştir<sup>23,24</sup>.

Bu bilgiler ışığında mezenkimal kök hücre transplantasyonunun nörodejeneratif hastalıklarda bir tedavi şekli olarak kullanılması düşünölmüştür. Ancak, yetişkin santral sinir sisteminde çeşitli hücre tiplerinin bulunması ve bu hücrelerin görevlerinin farklı olması nedeniyle hücre temelli tedavilerde bazı zorluklarla karşılaşılmaktadır. Uygun endikasyonlarda iyi hazırlanmış hücrelerin kullanılmasıyla, başarılı sonuçların alınması bu konudaki ümitsizlikleri azaltmaktadır. Kök hücre tedavilerinde hangi nörolojik hastalıkta hangi hücrelerin kullanılacağının belirlenmesi başarının temelini oluşturmaktadır. Parkinson gibi tek nöronal fenotip hastalıklarda nöronal progenitör hücrelerin, spinal kord ve motor nöropatiler gibi sınırlı sayıda farklı fenotipik hücre kaybı durumunda karışık progenitör hücre havuzlarının, myelin hastalıkları tedavisinde glial ve oligodendrositik progenitör hücrelerin, lizozomal depo hastalıkları ve diğer enzim yetersizliği olan hastalıklarda nöronal kök hücrelerin kullanılabilceği ortaya konmuştur<sup>25</sup>. Kök hücre tedavisinde dikkat edilmesi gereken diğer bir faktör de hücrelerin hazırlanışında hücrelerin toplanması, işlenmesi, saklanması, dağıtımı, uygulanması ve laboratuvar özelliklerinin kalite güvenlik sistemi kontrolünde olması gerekliliğidir<sup>24</sup>. Kök hücre tedavisinde üçüncü dikkat edilmesi gereken nokta patolojik duruma göre kök hücrelerin intravenöz<sup>26</sup>, intrarteriyel<sup>27</sup>, intratekal<sup>28</sup>, intraserebral<sup>29</sup> ve intraspinal<sup>30</sup> yolla uygulanmasını belirlemektir. Kök hücre uygulamalarında granülosit koloni stimüle eden

faktör gibi sitokinlerin, SDF-1 gibi kemokinlerin, beyin ve glial kaynaklı nörotrofik faktör gibi besleyici ve büyümeyi etkileyen faktörlerin iyileşmeyi etkilediği<sup>31,32</sup> yönünde çalışmalar bulunmaktadır. Bu durum dikkate alınarak kök hücre uygulamalarında bu tür faktörlerin varlığına önem vermek gerekmektedir. Kök hücrelerin uygulanmasında kemik iliğinden elde edilen hücreler, kordon kanı hücreleri ve nöral kök hücrelerin uygun patolojilerde kullanılabileceği bilinmektedir<sup>33</sup>. Ayrıca kök hücrelerin transplantasyonunda rejeksiyonun bir sorun olabilme ihtimali ve etik kurallar gereği otolog olarak elde edilmesi uygun olacaktır<sup>34</sup>. Bütün bu faktörlere dikkat edilerek kök hücre uygulamalarının nörodejeneratif hastalıklarda bir tedavi şekli olarak uygulanabileceği düşünülerek şimdilik sınırlı saydaki hastalıklarda bir umut ışığı olmuştur.

Bu derlemede çeşitli nörolojik hastalıkların tedavisinde kök hücrelerin kullanımına ait araştırmalar özetlenmektedir.

### **Nörolojik Hastalıklarda Kök Hücre Tedavi Yaklaşımları**

Nörolojik hastalıklarda kök hücre uygulamaları ve rejeneratif tedavi birkaç kategoride değerlendirilebilir. Birinci kategori; inme, spinal kord hasarı, neonatal hipoksik iskemik ensefalopati veya perinatal asfiksi ve travmatik beyin hasarı gibi akut hasarla gelişen hastalıklardır. Bu hastalıklarda, saatler içinde gelişen nöronal kayıp nedeniyle genellikle mortalite veya morbidite yüksektir. Bu nedenle bu hastalıklarda erken müdahale (3-6 saat) ile nöronal hücrelerde korunma, hasarlarda sınırlanma ve sonraki aşamada hasarı düzeltici gelişmeler sağlanabilir. Mezenkimal kök hücre uygulamasıyla bu hastalıklarda anjiogenezis, nörogenesis ve sinaptogenezis olaylarının daha çabuk gelişip hasarın daha çabuk iyileşmesi sağlanabilir. İkinci kategori; Parkinson hastalığı, Huntington hastalığı, amyotrofik lateral sikleroz ve Alzheimer gibi nörodejeneratif hastalıklardır. Bu hastalıkların başlangıç zamanı belli değildir, hücre ölümü yavaş ve süreklilik göstermektedir. Bu hastalarda mezenkimal kök hücre uygulamasının nöronal apoptozisi azaltmak, nörogenesis artırmak, aksonal büyüme ve sinaptogenezisi sağlamak açısından tedaviye yardımcı olabileceği düşünülmektedir. Üçüncü kategori; multiple sklerozis gibi kronik inflamatuvar ve immunolojik nedenlere bağlı gelişen nörodejeneratif hastalıklardır. Dördüncü kategori; enzim fonksiyonlarının yetersizliği sonucu gelişen mukopolisakkaridozis, globoid hücre lökodistrofisi (Krabbe's hastalığı) ve metakromatik lökodistrofi gibi genellikle çocuklarda görülen genetik hastalıkları içermektedir<sup>35</sup>. Mezenkimal kök hücre transplantasyonu sonucu görülen apoptozisde azalma,

nörogenezisde artma, aksonal büyüme ve sinaptogenezisde artma, inflamasyonda azalma gibi etkiler nörodejeneratif hastalıkların tedavilerinde bir umut ışığı olmuştur.

Parkinson hastalığı, Huntington hastalığı, amyotrofik lateral skleroz ve Alzheimer gibi nörodejeneratif hastalıklar beyin veya spinal kanalda nöron hücreleri ve glia kaybı sonucu gelişmektedir. Bu hastalıkların tedavisi mevcut şartlarda oldukça yetersiz ve güçtür. Günümüzde kök hücre ve gen uygulamaları ise bu nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde umut verici yöntem olarak ortaya çıkmıştır.

## **Kronik Nörodejeneratif Hastalıklarda Kök Hücre Tedavisi**

### **Parkinson Hastalığı**

Parkinson hastalığı kronik, ilerleyici nörodejeneratif bir hastalıktır ve günümüzde tüm dünyada 50 yaş üstü 5 milyondan fazla insanda görülmektedir. Parkinson Hastalığı substantia nigra ve onun terminalindeki striatumda dopaminerjik nöronların kaybıyla ortaya çıkan bir hastalıktır. Etiyolojisi tam olarak belli değildir ve viral toksinler, çevresel toksinler gibi birçok predispozan faktörün rol oynadığı düşünülmektedir. Günümüzde en etkili tedavi L-dihidroksifenilalanin verilerek yapılan tedavidir<sup>13</sup>. Son zamanlarda beyinde stimulyonla tedavi yöntemiyle umut veren sonuçlar elde edilmiştir<sup>36</sup>. Son zamanlarda Parkinson hastalığının tedavisinde gen ve hücre transplantasyonuna yönelik deneysel çalışmalar yapılmıştır. Tirozin hidroksilaz geninin Parkinson hastalık modeli oluşturulmuş hayvanlarda beyne yerleştirilmesi sonucu hayvanlarda kısmi iyileşme tespit edilmiştir<sup>37</sup>. Daha sonraki çalışmalarda tirozin hidroksilaz enziminin kofaktörü olan tetrahidrobiopterin'in yeterli miktarda olmadığı tespit edilip beyinde lezyonlu bölgeye guanozin-trifosfat siklohidrolaz-1 de içeren gen transferi gerçekleştirilmiştir. Bu uygulamayla hayvanların davranışlarında belirgin iyileşme ve L-DOPA düzeyinde artış tespit edilmiştir<sup>38</sup>.

Parkinson hastalığının tedavisinde kök hücre transferiyle ilgili önemli çalışmalar yapılmaktadır. Embriyonik kök hücre kaynaklı dopamin neuronlarının beyine enjekte edildiği in vivo çalışmalarda dopamin düzeylerinde artış ve klinik tabloda düzelme tespit edilmiştir ancak hayvanların bazılarında tümör oluşma riski tespit edilmiştir<sup>39,40</sup>. Fibroblast hücrelerden elde edilen indüklenmiş pluripotent kök hücreler ve bu hücrelerden oluşan dopaminerjik neuronların Parkinson modeli oluşturulmuş hayvanların beyinlerine transplantasyonuyla hayvanlardaki davranış bozukluklarının düzeldiği ve bu sonuçların umut verici olduğu

bildirilmiştir<sup>41</sup>. Embriyonik kök hücre transplantasyonunda gözlenen komplikasyonlar (tümör oluşumu, nöronal hücrelerin aşırı çoğalması gibi) indüklenmiş pluripotent kök hücrelerin transferi sonucu tespit edilmemiş, ayrıca deneğin kendi fibroblast hücrelerinden indüklenmiş pluripotent kök hücreler elde edildiği için immunolojik ret olayı da gözlenmemiştir<sup>42</sup>. Parkinsonlu hastaların kemik iliğinden yapılan aspirasyonlarda yeterli miktarda kemik iliği kaynaklı mono nükleer hücrenin bulunduğu (hemapoetik kök hücre ve mezenkimal kök hücre) ve bunların intravasküler uygulanabileceği gösterilmiştir<sup>43</sup>. Mezenkimal kök hücrelerin uygulanma yollarının da hastalığın tedavisini etkileyebileceği ileri sürülmektedir. Örneğin, intranasal, intratekal ve intraserebral uygulamaların, intraarteriyel ve intra venöz uygulamaya göre daha başarılı olduğu gözlenmiştir. Çünkü intraarteriyel ve intravenöz uygulanan kök hücrelerin karaciğer, akciğer kılcalları ve kan-beyin bariyerinden geçerek beyine ulaşması mümkün olabilmektedir. Halbuki diğer yollarda hücreler direkt beyine ulaşabilmektedir<sup>44-46</sup>.

Parkinsonlu hastalarda otolog kök hücre transplantasyonunu yapıldığında immünsüpresyon yapmaya gerek kalmamaktadır, aksi takdirde allojenik kök hücre, embriyonik kök hücre, ve umbilikal korddan elde edilen kök hücre kullanılması durumunda immunsüpresyonu için ilaç kullanılması gerektiği gösterilmiştir. Kullanılan ilaçların allojenik otolog kök hücrelerin yaşam süresini, farklılaşmasını ve şekillenmesini olumsuz etkileyeceği tespit edilmiştir<sup>47</sup>. Parkinsonlu hastalarda uygulanan kök hücrelerin nöronal tamir sürecinin gelişmesinde, hücrelerin şekillenmesinde ve hücrelerin koruyucu etkilerinin oluşmasında glial ve beyin kaynaklı nörotrofik faktörlerin etkisi olduğu ortaya konmuştur. Ayrıca uygulanan mezenkimal kök hücrelerin beyinde bu nörotrofik faktörlerin sentezini arttırdığı gösterilmiştir<sup>48</sup>. Sonuç olarak Parkinson hastalığının tedavisinde yetişkin kök hücrelerin nörotrofik faktörleri salgılayarak ve nöroplastisiteyi uyarak hastalığın ilerlemesini engelleyeceği yönünde umut veren bulgular bulunmaktadır. Ancak Parkinson hastalığının tedavisinde hücresel tedavinin yerinin belirlenebilmesi için çalışmaların devam etmesi gerekmektedir.

### **Amyotrofik Lateral Sklerozis (ALS)**

ALS spinal ve kortikal motor nöronların progresif kaybı ile karakterize ve kasların tükenmesi, zayıflaması ile seyreden ölümcül bir hastalıktır<sup>49</sup>. Hastalığın patogeneğinde oksidatif stres, protein agregasyonu, mitokondriyal fonksiyon bozukluğu, nörotrofik faktörün yetersizliği ve aksonal transport bozukluğu, glutamat aracılı eksitotoksikite gibi birçok faktör rol oynamaktadır<sup>50,51</sup>. Hastalığın seyrini değiştirecek herhangi bir tedavi henüz yoktur. Sadece

semptomlar üzerinde kısmi etki gösteren Riluzone adlı ilaç bulunmaktadır<sup>51</sup>. Son zamanlarda bu hastalığın tedavisinde kök hücreyle ilgili çalışmalarda belirgin artış gözlenmektedir. ALS tedavisinde değişik tipte kök hücre uygulamaları denenmektedir. Yapılan çalışmalarda embriyogenik kök hücreler, fetal ve adult nöronal kök hücreler uygulanmıştır. Ayrıca mezenkimal kök hücre, kemik iliği kaynaklı kök hücre, hematopoetik kökenli kök hücre uygulamaları da yapılmıştır<sup>52,53</sup>. Bu uygulamalar sonucunda proinflamatuvar sitokinlerin sentezinin azalması ve nöronal dejenerasyonun yavaşlaması sonucu hastalığın seyrinde yavaşlama elde edilmiş fakat tam iyileşme sağlanmamıştır<sup>54</sup>.

Farklı kaynaklı kök hücrelerin uygulanmasının yanı sıra bu hücrelerin farklı yollarla verilmesinin tedavi başarısını nasıl etkilediğine dair birçok çalışma yapılmaktadır. Kök hücreler intravenöz, intratekal, zayıflamış kas içine, suparaknoid aralığa veya lateral ventriküle uygulanarak en uygun ve başarılı yöntem belirlenmeye çalışılmaktadır. ALS de kan beyin bariyerinin sağlam olması nedeniyle santral sinir sistemine direkt uygulamaların daha başarılı olduğu yönünde bulgular ortaya konmuştur<sup>55,56</sup>. Hayvan deney modellerinde kök hücre uygulanmasına glial kaynaklı nörotrofik faktör ve vasküler endotelial hücre büyüme faktörü gibi nörotrofik faktörlerin eklenmesiyle etkinliklerinin arttığı görülmüştür. Bu hayvan deneylerinde ALS'nin başlangıcı gecikmiş, seyri ve yaşam süreleri uzadığı belirlenmiştir<sup>57,58</sup>. ALS ile ilgili hayvan deneylerinin yanı sıra insanlarda da Faz I çalışmaları yapılmıştır. Terminal dönem ALS hastalarına kemik iliğinden elde edilen mezenkimal kök hücreler spinal kanala uygulandıktan sonra yapılan incelemelerde mezenkimal kök hücrelere ait herhangi reaksiyon tespit edilmemiş fakat hastalığın seyrinde de olumlu bir değişim gösterilememiştir<sup>59</sup>. Hayvan çalışmalarından elde edilen olumlu bulgular ALS için kök hücre uygulamalarının gelecekte umut vadettiğini göstermektedir.

### **Huntington Hastalığı**

Huntington hastalığı otozomal dominant nörodejeneratif bir hastalıktır. Hastalık huntingtin (htt) veya IT15 geninin mutasyonu sonucu gelişmektedir. Hastalığın huntingtin genindeki poliglutamin ekspresyonundaki patolojiye bağlı olduğu ortaya konmuştur. Hastalık serebral korteks, bazal ganglion, hipokampus ve hipotalamusda nöronal hücre kaybı sonucu koreik hareketler, kavramsal karışıklık ve psikiyatrik bozukluklarla seyretmektedir<sup>60,61</sup>. Hastalığın belirgin bir tedavisi bulunmamaktadır bu nedenle kök hücre nakli çalışmaları bir umut oluşturmaktadır. Primat ve rodentlerde oluşturulan Huntington hastalık modellerinde nöronal

kök hücre veya mezenkimal kök hücre transplantasyonunun beyin kaynaklı nöronal faktörün miktarında artma ve proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunda azalma sağladığı, bunun sonucunda hastalığın seyrinin yavaşladığı gösterilmiştir<sup>62,63</sup>. Ayrıca deney hayvanlarında kök hücre naklinden sonra Huntington hastalığı oluşturulmuş modellerde striyal nöron hasarında azalma ve motor fonksiyonlarda kısmen düzelme olduğu tespit edilmiştir<sup>64</sup>. Bu sonuçlar hastalığın başlangıcında kök hücre uygulamasının, hastalığın seyrini yavaşlattığını göstermiştir. Hayvan modellerinde yapılan çalışmalar hastalığı tedavisinde kök hücrelerin gelecekte önemli rol oynayabileceğini bize düşündürmektedir ancak çalışmalar daha başlangıç aşamasında ve yetersizdir. Huntington hastalığında kök hücrenin tedavideki yerini belirlemek için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

### **Alzheimer Hastalığı**

Alzheimer hastalığı, intraserebral  $\beta$ -amyloid (A $\beta$ ) peptid ve senil plağın birikimi, önbeyin, amigdala, hipokampus ve kortikal alanda çeşitli hücrelerin kaybı, kolinerjik nöron kaybı sonucu asetil kolin miktarında azalma, inflamasyona neden olan sitokinlerin miktarında artma ve antiinflamatuvar maddelerin miktarında azalmayla karakterizedir<sup>65,66</sup>. Hastalarda bellek ve kavramsal değerlerde ilerleyici şekilde azalma, bunun sonucu bunama ve erken ölüm görülmektedir<sup>67</sup>.

Günümüzde Alzheimer hastalığının tedavisinde kolinerjik, glutamerjik sinir iletiminin düzenlenmesi ve toksik olmayan A $\beta$  fragmanları üretmek için  $\gamma$ -sekretaz enziminin aktivasyonunun sağlanması ayrıca beyinde sinir büyüme faktörünün sentezinin artırılması hedeflenmiştir<sup>68</sup>. Fakat bu şekilde uygulanan tedaviler sadece belirtilerin ilerlemesini durdurmakta veya kısmi düzelme sağlamaktadır, ancak beyinde oluşan patolojiyi iyileştirmemektedir<sup>69</sup>. Bu nedenle kök hücre uygulamaları hastalığın tedavisi için bir umut ışığı olmuştur. Alzheimer'lı hastalarda kullanılan mezenkimal kök hücreler; kemik iliği, plasenta, yağ dokusu, akciğer, kan, göbek kordonu gibi yapılardan izole edilebilir. En çok kemik iliği ve göbek kordonundan izole edilen mezenkimal kök hücreler kullanılmaktadır<sup>70</sup>. Alzheimer modeli oluşturulmuş hayvan deneylerinde kök hücre uygulamaları sonucu beyinde A $\beta$  plaklarında azalma<sup>71</sup>, nöron rejenerasyonu ve nöronun yapısal fonksiyonlarındaki düzelmede artma<sup>72</sup>, azalan kolinerjik nöronlarda artma dolayısıyla asetilkolintransferaz aktivitesinde ve asetilkolin miktarında artma<sup>73</sup> görülmüştür. Ayrıca beyinde sinir büyüme faktörü ve beyin kaynaklı nörotrofik faktörün miktarında artış<sup>74</sup>, böylece nöron oluşumunda çoğalma tespit



edilmiştir. Uygulanan kök hücreler sonucu beyinde proinflatuar sitokinlerin miktarının azaldığı ve antiinflatuar interlökin-10 gibi faktörlerin miktarının arttığı ortaya konmuştur<sup>75</sup>.

Deneyel Alzheimer hastalık modellerinde, farelerde, hastalığın başlangıç döneminde yapılan çalışmalarda intraserebral verilen kemik iliği kaynaklı mezenkimal kök hücrelerin serebral  $\beta$ -amyloid miktarında azalma yaptığı belirlenmiştir. Ayrıca bu hastalarda dinamin-1 ve sinapsin-1 gibi sinaptik aşırımdan sorumlu olan proteinlerin miktarında azalma olmaktadır. Uygulanan mezenkimal kök hücre ile bu proteinlerin miktarında artış dolayısıyla sinaptik ileti de kısmi düzelleme olduğu gösterilmiştir<sup>76</sup>. Farklı deneylerde mezenkimal kök hücre ile çeşitli maddeler uygulandığında kök hücrelerin etkinliğinin değişip değişmediğine dair çalışmalar da yapılmaktadır. Örneğin, deneyel Alzheimer hastalık modelinde mezenkimal kök hücreyle birlikte eritropoetin uygulandığında mezenkimal kök hücrelerin terapötik etkilerinin artığı görülmüştür. Lipopolisakkarid uygulamasıyla oluşturulan Alzheimer modelinde lokomotor aktivitede, bellek, kolin transferaz aktivitesi ve beyin kaynaklı nörotrofik faktör seviyesinin azaldığı ayrıca beyin hücrelerinde mitokondriyal şişme, apoptosis indeksi ve amyloid birikiminde artma gözlenmiştir. Bu hayvanlara mezenkimal kök hücre uygulamasıyla bu bulguların azaldığı belirlenmiştir. Mezenkimal kök hücre ile eritropoetin uygulanan gruplarda ise mezenkimal kök hücre etkilerinin daha da belirgenleştii ve iyileşmenin artığı tespit edilmiştir<sup>77</sup>. Bu bilgiler göstermektedir ki Alzheimer hastalığının tedavisinde mezenkimal kök hücre uygulaması hem patolojinin hem de bulguların düzelmesinde önemli bir tedavi aracı olacaktır. Ancak çalışmaların daha fazla detaylandırılmasına ihtiyaç vardır.

## Sonuç

Nörodejeneratif hastalıklarda, santral sinir sistemi ve spinal kanalda oluşan nöron kaybının yerine nöron oluşumunun sınırlı olması, iyileşmeyi geciktiren aktif maddelerin varlığı, antiinflatuar maddelerin miktarının azalması, vaskularizasyonun değişmesi, glial skar dokusunun etkisinin engellenmesi gibi nedenler tedavi ve kürü oldukça zorlaştırmaktadır. Nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde birçok ilaç ve yöntem denenmesine rağmen hastalıklarda gelişen patolojik tablonun düzelmesine yönelik bir ilerleme sağlanamamış ancak hastalık belirtilerinin geçikmesi yönünde kısmi başarı elde edilmiştir. Bu sebeple endojen tamir sürecinin uyarılması en iyi tedavi şeklidir. Bunun için kök hücre uygulamaları büyük önem kazanmaktadır, önemli olan uygun kök hücrenin en uygun yolla uygulanmasını belirlemektir. Kronik nörodejeneratif hastalıklarda mezenkimal kök hücre uygulamaları

sonucu trofik iyileşme sağlanabilmekte, endojen nöronlar, astrositler ve damarlar çeşitli nörotrofik faktörlerin salınmasıyla birlikte gelişebilmektedir. Hastalık seyri etkileyen proinflamatuvar sitokinlerin artan miktarı, kök hücre uygulanması sonrasında azalmakta, antiinflamatuvar maddelerin miktarı artmaktadır. Fakat kök hücrelerin bu etkilerine rağmen sinir sisteminde tam bir iyileşme yapıldığını söylemek zordur. Günümüzde çözümlenmesi gereken problemler hala devam etmektedir. Örneğin Huntington hastalığında kök hücre uygulamalarında istenen başarı elde edilememiştir. Ayrıca kök hücre uygulaması sonucu tumoral gelişim gözlenmesi de önemli bir risk oluşturmaktadır. Günümüzde birçok hastalığı kök hücre uygulamaları hala deneysel aşamada, klinik uygulamalara henüz geçilememiştir. Bütün bu bulgular kök hücre uygulamalarında sorunların tespit ve çözümü için daha fazla çalışma yapılması gerektiğini bize göstermektedir. Kök hücre uygulamaları en kısa zamanda klinik uygulamalara geçip nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde yerini almalıdır. Bunun için bilim adamlarına, sivil toplum kuruluşlarına ve hükümetlere önemli görevler düşmektedir.

## Kaynaklar

1. Williams JT, Southerland SS, Souza J. Cells isolated from adult human skeletal muscle capable of differentiating into multiple mesodermal phenotypes. *Am Surg.* 1999;65:22–6.
2. Galmiche MC, Koteliensky VE, Briere J. Stromal cells from human long-term marrow cultures are mesenchymal cells that differentiate following a vascular smooth muscle differentiation pathway. *Blood.* 1993;82:66–76.
3. Theise ND, Nimmakayalu M, Gardner R. Liver from bone marrow in humans. *Hepatology.* 2000;32:11–6.
4. Theise ND, Badve S, Saxena R. Derivation of hepatocytes from bone marrow cells in mice after radiation-induced myeloablation. *Hepatology.* 2000;31:235–40.
5. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature.* 2001;410:701–5.
6. Wu GD, Nolte JA, Jin YS. Migration of mesenchymal stem cells to heart allografts during chronic rejection. *Transplantation.* 2003;75:679–85.
7. Davidoff AM, Ng CY, Brown P. Bone marrow-derived cells contribute to tumor neovasculature and, when modified to express an angiogenesis inhibitor, can restrict tumor growth in mice. *Clin Cancer Res.* 2001;7:2870–9.
8. Crisa L, Cirulli V, Smith KA. Human cord blood progenitors sustain thymic T-cell development and a novel form of angiogenesis. *Blood.* 1999;94:3928–40.

9. Nagaya N, Fujii T, Iwase T, Ohgushi H, Itoh T, Uematsu M et al. Intravenous administration of mesenchymal stem cells improves cardiac function in rats with acute myocardial infarction through angiogenesis and myogenesis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004;287:2670-6.
10. Huang W, Mo X, Qin C, Zheng J, Liang Z, Zhang C. Transplantation of differentiated bone marrow stromal cells promotes motor functional recovery in rats with stroke. *Neurol Res.*2013; 35:320-8.
11. Murphy JM, Fink DJ, Hunziker EB. Stem cell therapy in a caprine model of osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2003;48:3464-74.
12. Das AK. Stem cell therapy for critical limb ischaemia. *Indian J Surg.* 2009;71:177-81.
13. Hess DC, Borlongan CV. Stem cells and neurological diseases. *Cell Prolif.* 2008;1:94-114.
14. Brockes JP. Amphibian limb regeneration: rebuilding a complex structure. *Science.* 1997;276:81-7.
15. Brockes JP, Kumar A. Appendage regeneration in adult vertebrates and implications for regenerative medicine. *Science.* 2005; 310:1919-23.
16. Eriksson PS, Perfilieva E, Bjork-Eriksson T, Alborn AM, Nordborg C, Peterson DA et al. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med.* 1998;4:1313-7.
17. Munoz JR, Stoutenger BR, Robinson AP. Human stem/progenitor cells from bone marrow promote neurogenesis of endogenous neural stem cells in the hippocampus of mice. *Proc Natl Acad Sci.* 2005;102:18171-6.
18. Magavi SS, Leavitt BR, Macklis JD. Induction of neurogenesis in the neocortex of adult mice. *Nature.*2000;405: 951-5.
19. Johansson CB. Extensive fusion of haematopoietic cells with Purkinje neurons in response to chronic inflammation. *Nat Cell Biol.* 2008;10:575-83.
20. Nygren JM. Myeloid and lymphoid contribution to non-haematopoietic lineages through irradiation-induced heterotypic cell fusion. *Nat Cell Biol.*2000;10:584-92.
21. Singec I, Snyder EY. Inflammation as a matchmaker: revisiting cell fusion. *Nat Cell Biol.* 2008;10:503-5.
22. Neirinckx V, Cantinieaux D, Coste C, Rogister B, Franzen R, Wislet-Gendebien S. Spinal cord injuries - how could adult mesenchymal and neural crest stem cells take up the challenge?. *Stem Cells.* 2014;32:829-43..
23. Cogle CR. Bone marrow transdifferentiation in brain after transplantation: a retrospective study. *Lancet.* 2004;363: 1432-7.
24. Weimann JM, Charlton CA, Brazelton TR, Hackman RC, Blau HM. Contribution of transplanted bone marrow cells to Purkinje neurons in human adult brains. *Proc Natl Acad Sci.* 2003;18 2088-93.
25. Sensebé L, Bourin P, Tarte K. Good manufacturing practices production of mesenchymal stem/stromal cells. *Phil Trans R Soc.* 2006;361: 1463-75.

26. Wang T, Tang W, Sun S, Xu T, Wang H, Guan J et al. Intravenous infusion of bone marrow mesenchymal stem cells improves brain function after resuscitation from cardiac arrest. *Crit Care Med.* 2008;36:486-91.
27. Chung DJ, Choi CB, Lee SH, Kang EH, Lee JH, Hwang SH et al. Intraarterially delivered human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells in canine cerebral ischemia. *J Neurosci Res.* 2009;87:3554-67.
28. Harris VK, Yan QJ, Vyshkina T, Sahabi S, Liu X, Sadiq SA. Clinical and pathological effects of intrathecal injection of mesenchymal stem cell-derived neural progenitors in an experimental model of multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2012;15,313:167-77.
29. Sokolova IB, Sergeev IV, Bilibina AA, Dvoretzkiy DP. Arteriogenesis in the pia matter of the rat brain cortex after intracerebral injection of mesenchymal stem cells. *Bull Exp Biol Med.* 2012;154:177-9.
30. Mazzini L, Mareschi K, Ferrero I, Vassallo E, Oliveri G, Nasuelli N et al. Stem cell treatment in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *J Neurol Sci.* 2008;15,265:78-83.
31. Kessler JA. Cytokine regulation of neuronal differentiation of hippocampal progenitor cells. *Nature.* 1993;362:62.
32. Croitoru-Lamoury J, Lamoury FM, Zaunders JJ, Veas LA, Brew BJ. Human mesenchymal stem cells constitutively express chemokines and chemokine receptors that can be upregulated by cytokines, IFN-beta, and Copaxone. *Cytokine Res.* 2007;27:53-64.
33. Kang KS, Kim S, Oh YH. A 37-year old spinal cord-injured female patient, transplanted of multipotent stem cells from human UC blood, with improved sensory perception and mobility, both functionally and morphologically: a case study. *Cytotherapy.* 2005;7:368-73.
34. Cristofanilli M, Harris VK, Zigelbaum A, Goossens AM, Lu A, Rosenthal H et al. Mesenchymal stem cells enhance the engraftment and myelinating ability of allogeneic oligodendrocyte progenitors in dysmyelinated mice. *Stem Cells.* 2011;20:2065-76.
35. Rao SS, Hofmann LA, Shakil A. Parkinson's disease: diagnosis and treatment *Am Fam Physician.* 2006; 15,74:2046-54.
36. Keitel A, Ferrea S, Südmeyer M, Schnitzler A, Wojteck L. Expectation modulates the effect of deep brain stimulation on motor and cognitive function in tremor-dominant Parkinson's disease. *PLoS One.* 2013;2:8-12.
37. Ryu MY, Lee MA, Ahn JH, Cho KG, Kim SU. Brain transplantation of genetically modified neural stem cells in parkinsonian rat. *Cell Transplant.* 2005;14:193-202.
38. Kim SU, Park IH, Kim TH. Brain transplantation of human neural stem cells transduced with tyrosine hydroxylase and GTP cyclohydrolase-1 provides functional improvement in animal models of Parkinson disease. *Neuropathology.* 2006;26:129-40.

39. Kim JH, Auerbach JM, Rodríguez-Gómez JA, Velasco I, Gavin D, Lumelsky N et al. Dopamine neurons derived from embryonic stem cells function in an animal model of Parkinson's disease. *Nature*. 2002;4:50-6.
40. Kriks S, Shim JW, Piao J, Ganat YM, Wakeman DR, Xie Z et al. Dopamine neurons derived from human ES cells efficiently engraft in animal models of Parkinson's disease. *Nature*. 2011;6,480:547-51.
41. Fricker-Gates RA, Gates MA. Stem cell-derived dopamine neurons for brain repair in Parkinson's diseases. *Regen Med*. 2010;5:267-78.
42. Studer L. Derivation of dopaminergic neurons from pluripotent stem cells. *Prog Brain Res*. 2012;200:243-63.
43. Yang B, Strong R, Sharma S, Brenneman M, Mallikarjunarao K, Xi X et al. Therapeutic time window and dose response of autologous bone marrow mononuclear cells for ischemic stroke. *J Neurosci Res*. 2011;89:833-9.
44. Engelhardt B, Sorokin L. The blood-brain and the blood-cerebrospinal fluid barriers: function and dysfunction. *Semin Immunopathol*. 2009;31:497-511.
45. Redzic Z. Molecular biology of the blood-brain and the blood-cerebrospinal fluid barriers: similarities and differences. *Fluids Barriers CNS*. 2011;8:3.
46. Ourednik J, Ourednik V, Lynch WP, Schachner M, Snyder EY. Neural stem cells display an inherent mechanism for rescuing dysfunctional neurons. *Nature Biotechnol*. 2002;20:1103-10.
47. Guo J, Zeng Y, Liang Y, Wang L, Su H, Wu W. Cyclosporine affects the proliferation and differentiation of neural stem cells in culture. *Neuroreport*. 2007;18:863-8.
48. Moloney TC, Rooney GE, Barry FP, Howard L, Dowd E. Potential of rat bone marrow-derived mesenchymal stem cells as vehicles for delivery of neurotrophins to the Parkinsonian rat brain. *Brain Res*. 2010;1359:33-43.
49. Rowland LP, Shneider NA. Amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med*. 2001;344:1688-1700.
50. Boillee S, Van de Velde C, Cleveland DW. ALS: a disease of motor neurons and their nonneuronal neighbors. *Neuron*. 2006;52:39-59.
51. Traub R, Mitsumoto H, Rowland L. Research advances in amyotrophic lateral sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2011;11:67-77.
52. Kim SU, de Vellis J. Stem cell-based cell therapy in neurological diseases: a review. *J Neurosci Res*. 2009;87:2183-200.
53. Lunn JS, Sakowski SA, Federici T. Stem cell technology for the study and treatment of motor neuron diseases. *Regen Med*. 2011;6:201-13.
54. Giordano A, Galderisi U, Marino IR. From the laboratory bench to the patient's bedside: an update on clinical trials with mesenchymal stem cells. *J Cell Physiol*. 2007;211:27-35.

55. Chi L, Ke Y, Luo C. Motor neuron degeneration promotes neural progenitor cell proliferation, migration, and neurogenesis in the spinal cords of amyotrophic lateral sclerosis mice. *Stem Cells*. 2006;24:34–43.
56. Mazzini L, Vercelli A, Ferrero I. Stem cells in amyotrophic lateral sclerosis: state of the art. *Expert Opin Biol Ther*. 2009;9:1245–58.
57. Klein SM, Behrstock S, McHugh J, Hoffmann K, Wallace K, Suzuki M et al. GDNF delivery using human neural progenitor cells in a rat model of ALS. *Hum Gene Ther*. 2005;16:509–21.
58. Storkebaum E, Lambrechts D, Dewerchin M, Moreno-Murciano MP, Appelmans S, Oh H et al. Treatment of motoneuron degeneration by intracerebroventricular delivery of VEGF in a rat model of ALS. *Nat Neurosci*. 2005;8:85–92.
59. Mazzini L, Mareschi K, Ferrero I, Miglioretti M, Stecco A, Servo S et al. Mesenchymal stromal cell transplantation in amyotrophic lateral sclerosis: a long-term safety study. *Cytotherapy*. 2012;14:56–60.
60. O'Shea B. A review of Huntington's disease. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 1997;1:135–40.
61. Olson SD, Pollock K, Kambal A, Cary W, Mitchell GM, Tempkin J et al. Genetically engineered mesenchymal stem cells as a proposed therapeutic for Huntington's disease. *Mol Neurobiol*. 2012;45: 87–98.
62. Baquet ZC, Gorski JA, Jones KR. Early striatal dendrite deficits followed by neuron loss with advanced age in the absence of anterograde cortical brain-derived neurotrophic factor. *J Neurosci*. 2004;24:4250–8.
63. Dey ND, Bombard MC, Roland BP, Davidson S, Lu M, Rossignol J et al. Genetically engineered mesenchymal stem cells reduce behavioral deficits in the YAC 128 mouse model of Huntington's disease. *Behav Brain Res*. 2010;214:193–200.
64. Ryu JK, Kim J, Cho SJ, Hatori K, Nagai A, Choi HB et al. Proactive transplantation of human neural stem cells prevents degeneration of striatal neurons in a rat model of Huntington disease. *Neurobiol Dis*. 2004;16:68–77.
65. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol*. 1991;82:239–59.
66. Wenk GL. Neuropathologic changes in Alzheimer's disease. *J Clin Psychiatry*. 2003;64:7–10.
67. Bartus RT, Dean RL, Beer B, Lippa AS. The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science*. 1982;217:408–14.
68. Pohanka M. Cholinesterases, a target of pharmacology and toxicology. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2011;155:219–23.
69. Haas C. Strategies, development, and pitfalls of therapeutic options for Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2012;28:241–81.

70. Phinney DG, Prockop DJ. Mesenchymal stem/multipotent stromal cells: The state of transdifferentiation and modes of tissue repair—Current views. *Stem Cells*. 2007;25:2896–2902.
71. Yang H, Xie Z, Wei L, Yang H, Yang S, Zhu Z et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived neuron-like cells rescue memory deficits and reduce amyloid-beta deposition in an A $\beta$ PP/PS1 transgenic mouse model. *Stem Cell Res Ther*. 2013;4:76.
72. Mitran SI, Catalin B, Sfredel V, Balseanu TA. Neuroregeneration and dementia: new treatment options. *J Mol Psychiatry*. 2013;1:1–6.
73. Musiał A, Bajda M, Malawska B. Recent developments in cholinesterases inhibitors for Alzheimer's disease treatment. *Curr Med Chem*. 2007;14:2654-79.
74. Blurton-Jones M, Kitazawa M, Martinez-Coria H, Castello NA, Müller FJ, Loring JF et al. Neural stem cells improve cognition via BDNF in a transgenic model of Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106: 13594-9.
75. Kim KS, Kim HS, Park JM, Kim HW, Park MK, Lee HSet al. Long-term immunomodulatory effect of amniotic stem cells in an Alzheimer's disease model. *Neurobiol Aging*. 2013;34:2408–20.
76. Bae JS, Jin HK, Lee JK, Richardson JC, Carter JE. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells contribute to the reduction of amyloid- $\beta$  deposits and the improvement of synaptic transmission in a mouse model of pre-dementia Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res*. 2013;10:524-31.
77. Khairallah MI, Kassem LA, Yassin NA, El Din MA, Zekri M, Attia M. The hematopoietic growth factor "erythropoietin" enhances the therapeutic effect of mesenchymal stem cells in Alzheimer's disease. *Pak J Biol Sci*. 2014;17:9-21.

**Correspondence Address / Yazışma Adresi**

Olçay Kiroğlu  
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Farmakoloji Anabilim Dalı  
Adana, Turkey  
e-mail: okiroglu@cu.edu.tr